

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

16.12.03

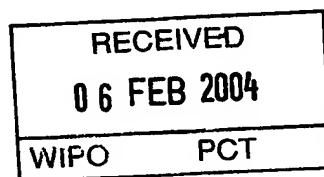
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年12月17日

出願番号
Application Number: 特願2002-365323
[ST. 10/C]: [JP2002-365323]

出願人
Applicant(s): 湧永製薬株式会社

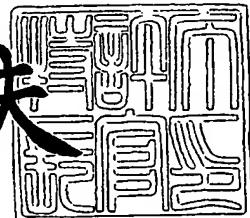


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月22日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 J99172A1
【提出日】 平成14年12月17日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 9/28
【発明の名称】 新規遮光剤及び皮膜組成物
【請求項の数】 12
【発明者】
【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1624 湧永製薬株式会社
内
【氏名】 坂田 祐幸
【発明者】
【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1624 湧永製薬株式会社
内
【氏名】 市河 誠
【発明者】
【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1624 湧永製薬株式会社
内
【氏名】 白石 澄廣
【特許出願人】
【識別番号】 000250100
【氏名又は名称】 湧永製薬株式会社
【代理人】
【識別番号】 100106909
【弁理士】
【氏名又は名称】 棚井 澄雄

【代理人】**【識別番号】** 100064908**【弁理士】****【氏名又は名称】** 志賀 正武**【選任した代理人】****【識別番号】** 100106057**【弁理士】****【氏名又は名称】** 柳井 則子**【手数料の表示】****【予納台帳番号】** 008707**【納付金額】** 21,000円**【提出物件の目録】****【物件名】** 明細書 1**【物件名】** 要約書 1**【プルーフの要否】** 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規遮光剤及び皮膜組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 カルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された1種以上を含有することを特徴とする遮光剤。

【請求項 2】 カルシウム塩が、乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム及び硝酸カルシウムから選択された1種以上である請求項1記載の遮光剤。

【請求項 3】 カルシウム塩が、乳酸カルシウム又は塩化カルシウムであることを特徴とする請求項1又は2記載の遮光剤。

【請求項 4】 請求項1～3のいずれか1項記載のカルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選ばれる1種以上と皮膜基剤とを含んでなることを特徴とする皮膜組成物。

【請求項 5】 皮膜基剤が水溶性のものであることを特徴とする請求項4記載の皮膜組成物。

【請求項 6】 皮膜基剤がセルロース系高分子であることを特徴とする請求項4又は5記載の皮膜組成物。

【請求項 7】 皮膜基剤がメチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択された1種以上である請求項4～6のいずれか1項記載の皮膜組成物。

【請求項 8】 皮膜組成物中、皮膜基剤に対し0.1～150質量%のカルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された1種以上が含まれる請求項4～7のいずれか1項記載の皮膜組成物。

【請求項 9】 請求項1～3のいずれか1項記載のカルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された1種以上を含有する遮光剤で被覆されたことを特徴とする製剤。

【請求項 10】 請求項4～8記載の皮膜組成物で被覆されたことを特徴とする製剤。

【請求項 11】 製剤が錠剤又は顆粒剤であることを特徴とする請求項9又

は10記載の製剤。

【請求項12】 スプレーコーティング法又はパンコーティング法で被覆されたことを特徴とする請求項9～11のいずれか1項記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、製剤表面の皮膜層の剥離や白浮き現象を抑制することができる新規遮光剤、皮膜組成物及びこれを用いた製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

医薬品あるいは健康食品、食品及び化粧品製剤の配合成分の中には、光や酸素、水分に対して不安定であったり、不快臭や苦味又は刺激などを有するものがある。そこで、安定性の確保またはこれらをマスキングする目的で、遮光剤を含む皮膜組成物で被覆することによりこれらの問題点の解決が図られてきた。

【0003】

遮光剤としては種々のものが用いられているが、もっともよく用いられているのは酸化チタンであり、安全性が高く医薬品、化粧品分野で古くから用いられてきた。しかし、医薬品等として配合される成分の中には、酸化チタンにより安定性が損なわれるもの、あるいは紫外線により酸化チタンから発生したラジカルのため成分分解が促進されるものもあり、商品の品質を維持することができない、等の問題点があった。また、酸化チタン含有皮膜組成物で被覆された製剤は、光(紫外線)照射により、経時的に皮膜の剥離あるいは白浮き現象が生じる場合がある。その結果、コーティング状態を保つことが困難となり、外観が損なわれたり、あるいは光や酸素、水分により中の成分が分解され、結果として医薬品製剤等で期待され得る効果が発揮されないなどの問題も懸念される。

【0004】

これらの問題を解決するために種々の検討がなされており、例えば紫外線によりフリーラジカルを発生する遮光剤(酸化チタン等)とラジカル消去剤が配合された被覆剤で被覆された医薬製剤が検討されている(例えば、特許文献1参照)

。また、薬物をタルク及び／又は硫酸バリウムを含有する被覆剤で被覆した製剤についても検討がなされている（例えば、特許文献2参照）。

【0005】

【特許文献1】

特開平11-147819号公報

【特許文献2】

特開2002-212104号公報

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、これらの技術は上記問題点を解決するに到っていない。また、酸化チタンをはじめこれらの基剤は、いずれも水、有機溶媒に対し不溶性のため被覆液の調製が煩雑である（微粒子懸濁溶液の調製及び微粒子沈降に伴う溶液の不均一化）。さらに、懸濁液をスプレーするため錠剤表面の凹凸、皮膜強度の低下を防ぐことができなかったり、または製造中に噴霧ノズルの詰まり、あるいはノズル先端に固体物の積層により生じる液垂れ等の被覆工程トラブルを引き起こす等の問題点を有することから、新しい遮光剤および皮膜組成物の開発が望まれている。

【0007】

従って本発明の目的は、光や紫外線による製剤表面の剥離や白浮き現象を抑制し、製剤表面の光沢性を向上させ、外観を長期間維持することができ、かつ医薬品製剤等の安定性や品質を損なうことのない遮光剤、皮膜組成物及びこれを用いた製剤を提供するものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を重ね検討を行った結果、新規遮光剤としてカルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された1種以上を用いれば、医薬品製剤等の安定性や品質を損なわず、また、光や紫外線による製剤表面の剥離や白浮き現象が抑制された製剤が得られることを見出した。また、カルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された

1種以上を含有する遮光剤と皮膜基剤とを含んでなることを特徴とする皮膜組成物であれば上記と同様の効果が得られることを見出した。

【0009】

即ち本発明の第一の発明は、カルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された1種以上を含有することを特徴とする遮光剤を提供するものである。

【0010】

また本発明の第二の発明は、少なくともカルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された1種以上を含有する遮光剤と皮膜基剤を含有することを特徴とする皮膜組成物を提供するものである。

【0011】

さらに本発明の第三の発明は、少なくともカルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された1種以上を含有することを特徴とする上記遮光剤又は上記皮膜組成物により被覆された製剤を提供するものである。

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明の遮光剤はカルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された1種以上（以下、適宜「カルシウム塩等」という。）を含んでなるものである。本発明で用いられるカルシウム塩は、無機カルシウム塩、有機カルシウム塩いずれも使用することができるが、水、有機溶媒、水と有機溶媒（特にアルコール）との混合液またはこれらの溶媒に皮膜基剤を加えた溶液に対し、ほとんど溶解すれば特に制限されないが、水溶性のものがより好ましい。

【0013】

本発明で用いられる無機カルシウム塩としては、フッ化カルシウム、塩化カルシウム、臭化カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、ケイ酸カルシウム、硫酸カルシウム、硫酸水素カルシウム及び硝酸カルシウム等が挙げられるが、塩化カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、硝酸カルシウムが好ましく、特に塩化カルシウムが好ましい。無機カルシウム塩の

品質については特に制限はないが、純度としては70%以上のものが好ましく、より好ましくは80%以上のものであり、特に好ましくは90%以上のものである。

【0014】

本発明で用いられる有機カルシウム塩としては、酢酸カルシウム、クエン酸カルシウム、酒石酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、コハク酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、糖酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、アスコルビン酸カルシウム、乳酸カルシウム等が挙げられるが、特に乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウムが好ましい。ここで、糖酸とは、アルドースからアルデヒド基の形式的酸化によって得られるカルボン酸のことをいい、糖酸カルシウムとは、糖酸のカルシウム塩のことをいう。有機カルシウム塩の品質について特に制限はないが、純度としては70%以上のものが好ましく、より好ましくは80%以上のものであり、特に好ましくは90%以上のものである。

【0015】

本発明の第二の発明の皮膜組成物は、かかるカルシウム塩等と皮膜基剤とを含んでなるものである。本発明の第二の発明の皮膜組成物は、フィルム形成性が良い、フィルムが強靭で柔軟であること、人体に無害である、臭気がない、化学的に不活性である等の皮膜組成物に必要な一般的な性質を保持し、かつ製剤表面の皮膜層の剥離や白浮き現象を抑制する、という長所を有するものである。さらに本発明の皮膜組成物は、皮膜基剤が水溶性であれば、溶媒に添加した場合、従来技術の酸化チタン含有皮膜組成物と異なり懸濁状態ではなく溶液状態であることから、調整が容易であり、コーティング工程トラブルを回避することが可能であり、かつ、コーティング時の作業性に優れている。また、特殊な添加剤を加えることなく、光沢性に優れた白色の皮膜を形成することができる。

【0016】

本発明に用いられる皮膜基剤としては、特に制限はないが、通常一般公知のものが使用され、例えば、水溶性皮膜基剤；メチルセルロース、エチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロ

キシプロピルメチルセルロース等のセルロース系高分子、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子、プルラン、アルギン酸、マンニトール等の多糖類、ゼラチン、徐放性皮膜基剤；メチルセルロース、エチルセルロース等のセルロース系高分子、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕等のアクリル酸系高分子、腸溶性皮膜基剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース等のセルロース系高分子、メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、等のアクリル酸系高分子；等が挙げられ、これらは適宜組み合わせて使用することができる。好ましいのは、セルロース系高分子であり、その中で特に好ましいのは、メチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

皮膜組成物中のカルシウム塩等の含量は皮膜基剤に対し、好ましくは0.1～150質量%、より好ましくは0.5～100質量%、特に好ましくは1～75質量%である。0.1質量%未満では、カルシウム等含有の効果が必ずしも十分でなく、150%超では、カルシウム等の量が多すぎて基剤との相乗効果が必ずしも十分に発揮されない。

【0017】

本発明皮膜組成物は、基本的には遮光剤と皮膜基剤からなるが、必要に応じて種々の添加剤を加えることができ、例えば、可塑剤；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン類、トリアセチン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、アセチルグリセリン脂肪酸エステル、クエン酸トリエチル等、香料；レモン油、オレンジ、d1-または1-メントール等、その他一般的に使用されている添加剤が挙げられる。

【0018】

本発明の遮光剤又は皮膜組成物を用いて製剤を被覆することにより、光や紫外

線による製剤表面の剥離や白浮き現象を抑制し、製剤表面の光沢性を向上させ、外観を長期間維持することができ、かつ医薬品製剤等の安定性や品質を損なうことのない遮光剤、皮膜組成物及びこれを用いた製剤を得ることができる。また、必要に応じて着色剤を加えることができ、着色剤としては一般公知のものが使用できるが、例えば、酸化鉄、 β -カロチン、クロロフィル、水溶性食用タール色素等、黄色4号アルミニウムレーキ等が挙げられる。

【0019】

本発明では、皮膜組成物に対し必要に応じて適宜ラジカル消去剤を配合することができる。使用されるラジカル消去剤は、特に制限されないが、一般公知のものが使用できる。例えば、 β -カロチン、ビタミンC類；アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム等、ビタミンE類；d- α -トコフェロール、酢酸d- α -トコフェロール等、亜硫酸塩；亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム等、アミノ酸類；システイン等が挙げられ、適宜組み合わせて使用することができる。

【0020】

本発明の第一の発明の新規遮光剤は、粉状、顆粒状、固形状、分散液状、溶液状等のいずれの形態でもよい。第一の発明の新規遮光剤は、カルシウム塩等を水等の溶媒に溶かし、懸濁液を作製の後、当該溶媒を適宜蒸発させて得ることができる。

【0021】

本発明の第二の発明の皮膜組成物は、粉状、顆粒状、固形状、分散液状、溶液状等のいずれの形態でもよい。本発明の第二の発明の皮膜組成物の製造方法は、特に制限されないが、一般公知の方法により製造することができる。例えば、カルシウム塩等と皮膜基剤、そして必要に応じて添加物を添加した後、混合することにより製造するか、あるいは水または有機溶媒に添加し、必要に応じて溶媒を除去する方法等によって製造することができる。製造において使用される溶媒としては、水あるいはメチルアルコール、エチルアルコール等のアルコール類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、アセトン等のケトン類などの有機溶媒あるいはこれらの混合液などが挙げられるが、好ましくは、水、メチ

ルアルコール、エチルアルコールおよびこれらの混合液が挙げられる。

【0022】

本発明の遮光剤又は皮膜組成物で製剤を被覆する方法は、特に制限されないが、通常一般公知の方法により被覆することができる。例えば、スプレーコーティング法やパンコーティング法、転動コーティング法等が挙げられる。なお、本発明製剤の剤形としては、例えば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、細粒剤およびカプセル剤等が挙げられ、特に錠剤、顆粒剤が好ましい。皮膜組成物の使用量はこれらの剤形にあわせて決定することができる。これらの製剤には、医薬品、化粧品、健康食品等の有効成分の他に、必要に応じて例えば賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、矯味剤、防腐剤、香料、着色剤、吸着剤、湿潤剤、崩壊遅延剤等の一般的な添加物を添加することができる。

【0023】

【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

試験例 1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC；信越化学製)8質量%の水溶液に乳酸カルシウムを加えて乳酸カルシウム0.1～6質量%の無色透明な混合溶液を調製した。この溶液をガラス板上にキャスティングし、60℃で10時間乾燥して厚さ0.1mmの皮膜を製造した。これらの皮膜の色調、光沢性を目視により観察した。結果を表1に示す。なお、乳酸カルシウム無添加の場合をコントロールとして記載した。また8質量%のHPMC水溶液に塩化カルシウム、グルコン酸カルシウム及び塩化マグネシウムを加え、いずれも2質量%の無色透明な混合溶液を調製し、同様にしてキャスティング皮膜を製造した。これらの皮膜の色調、光沢性を目視により観察した。結果を表2に示す。

【0024】

【表1】

乳酸カルシウムの添加濃度（対皮膜基剤質量%）	皮膜の色調	光沢性
0 質量% (0%)	無色透明	++
0.1 質量% (1.25%)	白色	++
0.5 質量% (6.25%)	白色	++
1 質量% (12.5%)	白色	++
2 質量% (25%)	白色	++
3 質量% (37.5%)	白色	++
4 質量% (50%)	白色	++
5 質量% (62.5%)	白色	++
6 質量% (75%)	白色	++

光沢性：++；優れている、+；やや優れている、-；光沢なし

【0025】

【表2】

塩の種類	皮膜の色調	光沢性
塩化カルシウム	白色	++
グルコン酸カルシウム	白色	++
塩化マグネシウム	無色透明	++

光沢性：++；優れている、+；やや優れている、-；光沢なし

【0026】

以上の結果より、乳酸カルシウム、塩化カルシウム及びグルコン酸カルシウムを加えたキャスティング皮膜は、いずれも光沢性に優れた白色を呈し遮光性を有すると考えられるが、塩化マグネシウム及びHPMC単独のキャスティング皮膜は無色透明であり、遮光性を有さないと考えられる。

【0027】

試験例2

ポリビニルピロリドン0.1kgとニフェジピン0.1kgをエタノール1Lに溶解した後、この溶液を乳糖0.3kg、微結晶セルロース0.15kg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム0.4kg及びカルメロースカルシウム0.14kgの混合末に添加して練合した。練合物を60℃で24時間乾燥して30メッシュの篩いで篩過した後、篩過品1kgにステアリン酸マグネシウム8gを加えて混合し、打錠機（クリーンプレス19K、菊水製作所製）で径7mm、重量120mgのニフェジピン錠剤を製造した。

HPMC 160gを精製水1780gに溶解し、更に乳酸カルシウム40gとポリエチレングリコール(PEG6000)20gを加えて無色透明なコーティング液を調製した。このコーティング液をドリアコーティング機（DRC-200、パウレック社製）を用いてニフェジピン錠に噴霧コーティングして皮膜量8%の白色フィルム錠を製造した。

また、HPMC 160gを精製水1780gを溶解し、酸化チタン40gとPEG6000 20gを加えて白色懸濁のコーティング液を調製した。この液を用いて同様にニフェジピンの白色フィルム錠（皮膜量8%）を製造した。これらの皮膜の色調、光沢性を目視により観察した。結果を表3に示す。

【0028】

【表3】

錠剤の種類	外観	表面の光沢性	崩壊時間(分)
素錠	黄色	光沢なし	1~1.5
乳酸カルシウム配合フィルム錠	白色	優れている	3~3.5
酸化チタン配合フィルム錠	白色	凹凸あり	3~3.5

【0029】

以上の結果より、乳酸カルシウム配合フィルム錠は、従来技術である酸化チタン配合フィルム錠と比較して、同等の崩壊性を有しがつ錠剤表面の光沢性に優れていることが示された。

【0030】

試験例 3

25°C-RH50%の恒温、恒湿条件下において試験例2で得られた各フィルム錠及び素錠に紫外線を照射し (700mW/cm^2) 、経時的に錠剤の外観変化及びニフェジピン含量を測定した。結果を表4に示す。ニフェジピンの定量は、HPLC (LC-10A、島津製作所製) を用いて下記の条件で実施した。

カラム；YMC-Pack ODS-A ($150\times4.6\text{mmID}$) 、移動相；アセトニトリル：メタノール：水 (1:1:2) 、

流速； 0.9m l/min 、測定波長； 254nm 、

【0031】

【表4】

錠剤の種類	照射0日目			照射3日目			照射5日目			照射15日目		
	含量	外観	含量	外観	含量	外観	含量	外観	含量	外観	含量	外観
素錠	100%	淡黄色	90.6	黄色	86.3	淡褐色	85.4	淡褐色				
乳酸カルシウムフィルム錠	100%	白色	96.7	白色(変化なし)	94.2	白色(変化なし)	93.0	白色(変化なし)				
酸化チタン配合フィルム錠	100%	白色	92.3	白色(変化なし)	91.4	変化なし	88.3	白浮現象、亀裂発生				

【0032】

以上の結果より、乳酸カルシウム錠では、従来技術である酸化チタン配合フィルム錠が有する紫外線照射による白浮き現象や錠剤表面の亀裂が生じる、という問題点が改善され、また、ニフェジピン含量の保持もより良好であることが示された。

【0033】

【発明の効果】

本発明の遮光剤及び皮膜組成物は、光や紫外線による製剤表面の剥離や白浮き現象を抑制し、製剤表面の光沢性を向上させ、外観を長時間維持することができ、かつ医薬品製剤等の安定性や品質を損なうことがないという効果を奏するものである。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光や紫外線による製剤表面の剥離や白浮き現象を抑制し、製剤表面の光沢性を向上させ、外観を長時間維持することができ、かつ医薬品製剤等の安定性や品質を損なうことのない遮光剤及びこれを含有する皮膜組成物を提供する。

【解決手段】 本発明は、カルシウム塩、水酸化カルシウム及び酸化カルシウムから選択された1種以上を含有することを特徴とする遮光剤を提供することができる。また、本発明は、カルシウム塩等を含有する遮光剤と皮膜基剤とを含有することを特徴とする皮膜組成物を提供することができる。さらに、本発明は、上記遮光剤又は上記皮膜組成物で被覆されたことを特徴とする製剤を提供することができる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-365323
受付番号	50201910083
書類名	特許願
担当官	笹川 友子 9482
作成日	平成14年12月25日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000250100
【住所又は居所】	大阪府大阪市淀川区宮原4丁目5番36号
【氏名又は名称】	湧永製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】	100106909
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3-23-3 ORビル
【氏名又は名称】	棚井 澄雄

【代理人】

【識別番号】	100064908
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所
【氏名又は名称】	志賀 正武

【選任した代理人】

【識別番号】	100106057
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所
【氏名又は名称】	柳井 則子

次頁無

特願 2002-365323

出願人履歴情報

識別番号 [000250100]

1. 変更年月日 1994年10月11日

[変更理由] 住所変更

住所 大阪府大阪市淀川区宮原4丁目5番36号
氏名 湧永製薬株式会社